

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P.Mallmann

Platelet-rich plasma (PRP) in onkologischen Patienten – eine Langzeitanalyse
des onkologischen Verlaufes bei Brustkrebspatienten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von:

Jens Üner

aus Celle

promoviert am 01.September 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. M. Warm
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. K.E.M. Rhiem

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Professor Dr. med. Mathias Warm
Priv.-Doz. Dr. med. Christian Eichler

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensätze wurden von mir persönlich aus den elektronischen Krankenakten des Krankenhaus-Informationssystems erstellt, zu denen ich als behandelnder Arzt permanent Zugriff hatte.

Die in dieser Arbeit angegebenen Auswertungen und Datenanalysen sind von mir mit Unterstützung von Herrn Professor Dr. med. Mathias Warm und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Eichler selbst ausgeführt worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, 25.10.2022

Unterschrift: Jens Üner

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen des Brustzentrums der Kliniken der Stadt Köln am Standort Holweide. Ohne die intensive tägliche Zusammenarbeit wären die entscheidenden Impulse und Ideen zur Erstellung dieser Dissertation unter der Leitung meines Doktorvaters Professor Dr. med. Matthias Warm niemals zustande gekommen.

Mein außerordentlicher Dank gilt dem Betreuer der Doktorarbeit, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Eichler, der mit unerschöpflicher Geduld und Weitsicht dieses wissenschaftliche Projekt gefördert und kontinuierlich begleitet hat.

Letztlich gilt mein größter privater Dank meinem lieben Ehemann, der mit permanenter Unterstützung in großen und kleinen Dingen zum Gelingen dieses Projektes beigetragen hat.

Widmung

Meinem Vater, Dr. med. Necmettin Üner (1934-1994) und meiner Mutter
Gerlind Üner, geb. Pöttsch (1935-2001).

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	9
1. Zusammenfassung	11
2. Einleitung	12
2.1 Allgemeine Einführung	12
2.2 Fragestellung	13
2.3 Historischer Kontext	14
2.4 Platelet rich plasma (PRP) / Autologes konditioniertes Plasma (ACP®)	15
3. Material und Methoden	16
3.1 Patientenkollektiv	16
3.2 Risikoeinschätzung	22
3.3 Informed Consent / Einwilligung	22
3.4 Operationstechnik	23
3.5 PRP/ACP® Herstellung	25
3.6 Beobachtungszeitraum	27
3.7 Klinische Endpunkte	27
3.8 Statistik und Datenerhebung	28
3.9 Ethik	28

4. Ergebnisse	29
4.1 Allgemeine Bemerkungen	29
4.2 Ergebnisse Hochrisikokollektiv (Port +/- ACP®)	29
4.2.1 Lokalrezidiv (Port +/- ACP®)	30
4.2.2 Fernrezidiv (Port +/- ACP®)	32
4.2.3 Gesamtüberleben (Port +/- ACP®)	34
4.3 Ergebnisse Niedrigrisikokollektiv (SNL +/- ACP®)	36
5. Diskussion	38
5.1 Allgemeine Diskussion	38
5.2 Finanzielle Erwägungen	43
5.3 Limitationen	43
5.4 Ausblick	44
5.5 Fazit und Auswertung der Hypothese	45
6. Literaturverzeichnis	47
7. Anhang	50
7.1 Abbildungsverzeichnis	50
7.2 Tabellenverzeichnis	51
8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen	52

Abkürzungsverzeichnis

ACP®	Autologes Conditioniertes Plasma
BET	Brusterhaltende Operation
CA	Karzinom / Carcinom
CTGF	connective tissue growth factor
DCIS	Ductal carcinoma in situ
DFS	Distant recurrence free survival
DRG	Diagnosis Related Group
EGF	epidermal growth factor
ER	Östrogen Rezeptor
FGF	fibroblast growth factor
FL	Florida
IGF-1	insulin-like growth factor-1
IL-1ra	Interleukin 1 Rezeptorantagonist
LFS	Local recurrence free survival
NST	Non-Specific Type
OS	Overall survival
OTH	Other (Andere Organe)
PDGF	Platelet-derived growth factor
PR	Progesteron Rezeptor
PRP	Platelet Rich Plasma
SNL	Sentinel (Wächterlymphknoten)

TGF	transforming growth factor
TNF	Tumor Nekrose Faktoren
USA	United States of America
VEGF	vascular endothelial growth factor

1. Zusammenfassung

Die Nutzung von platelet-rich plasma (PRP) findet zunehmend Zuspruch in der aktuellen Therapielandschaft der modernen interventionellen Medizin. Die Anwendung dieses Eigenblutproduktes führt nachgewiesenermaßen zur verbesserten Wundheilung in den Bereichen Orthopädie, Neurochirurgie, Sportmedizin und Ophthalmologie. Unklar ist der Effekt einer PRP-Anwendung bei onkologischen Patienten. Dieser Arbeit zugrunde liegen zwei Auswertungen bzgl. der Wundheilung bzw. der Akutkomplikationsraten im Bereich der Senologie. Positive Effekte konnten für die Applikation von PRP im Bereich der Portnarbe und der Wächterlymphknotenentnahmestelle bei Brustkrebspatienten gezeigt werden. Im Anschluss an diese Auswertung der Komplikationsraten im Rahmen der Primärversorgung folgt die retrospektive Langzeitanalyse von insgesamt 242 onkologischen Patienten. Eine Hochrisikogruppe (Port +/- PRP) zeigte ein medianes Follow-UP von 45 Monaten. Eine Niedrigrisikogruppe (Wächterlymphknoten +/- PRP) zeigte ein medianes Follow-Up von 30 Monaten. Die Endpunkte sind Gesamtüberleben (OS), Lokalrezidivrisiko (LFS) und Fernrezidivrisiko (DFS).

Für die Hochrisikogruppe mit $n = 89$ Patienten (Port +/- PRP) zeigen sich 4 Lokalrezidive in der Kontrollgruppe vs. 1 Lokalrezidiv in der in der PRP Gruppe. Es zeigen sich 5 Fernrezidive der Kontrollgruppe vs. 1 Fernrezidiv in der PRP Gruppe. Bezüglich des Gesamtüberlebens treten 4 Todesfälle in der Kontrollgruppe und 0 Todesfälle in der PRP Gruppe auf. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant. Für die Niedrigrisikogruppe (Wächterlymphknoten +/- PRP) mit $n = 153$ Patienten zeigen sich keine Lokalrezidive, Fernrezidive oder Todesfälle. Allerdings ist die Nachbeobachtungszeit mit 30 Monaten kürzer als in der Hochrisikogruppe mit 45 Monaten.

Das getestete PRP Produkt scheint onkologisch inert und führt zu einer verbesserten Wundheilung. Der numerische Vorteil der PRP Kohorte für OS, LFS und DFS Daten kann von den Autoren nicht erklärt werden. Weitere prospektive, verblindete, randomisierte Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen sollten angestrebt werden.

2. Einleitung

2.1 Allgemeine Einführung

Die Nutzung von platelet-rich plasma (PRP) findet zunehmend Zuspruch in der aktuellen Therapielandschaft von nicht onkologischen und onkologischen Erkrankungen in der modernen Medizin. Eine weite Verbreitung in der Sportmedizin, Orthopädie, Neurochirurgie, Wundchirurgie und Kieferchirurgie ¹⁻⁶ resultiert in einer stetigen Verbesserung der Datenlage bezüglich dieser Eigenblutprodukte. Die Hauptanwendung dieser Produkte ist allerdings die intraartikuläre Injektion, welche breite Anwendung in der ambulanten orthopädischen Landschaft findet. Obgleich große prospektive randomisierte Studien bezüglich der Anwendung von PRP fehlen, nutzen auch weitere Fachgebiete wie die Augenheilkunde ⁷, Rehabilitationsmedizin⁸ und die plastische Chirurgie ⁹, Dermatologie ¹⁰ und Reproduktionsmedizin ¹¹ diese Produkte.

Letztlich bleibt die wesentliche Frage bezüglich der Langzeitwirkung immer ungeklärt, da der Hauptfokus der PRP Therapie auf der Verbesserung der akuten Wundheilung liegt. Darüber hinaus wird versucht, entzündliche Prozesse zu beschränken oder umzukehren. Somit verbleibt eine erhebliche Wissenslücke im Bereich der Langzeitverträglichkeit einer PRP Therapie, insbesondere da keine Daten in Bezug auf onkologische Patienten, welche entsprechende Applikation erhielten, zur Verfügung stehen. Dieser Arbeit zugrunde liegen zwei Vorarbeiten ^{12, 13}, welche die Akutsituation mit Hinblick auf Komplikationen und Wundheilung bei onkologischen Patienten mit PRP Applikation evaluieren. Letztlich konnten in den retrospektiven Analysen regelhaft positive Effekte nachgewiesen werden. Diese Effekte beinhalten hauptsächlich eine Tendenz zur erhöhten subjektiven Zufriedenheit der Patienten sowie zur besseren Armmobilität nach Portentfernung. Zudem konnte ein Trend hin zur besseren Wundheilung gezeigt werden. Auf Basis dieser zugrunde liegenden Evaluation kann durch Aufarbeitung der zur Verfügung stehenden Patientendaten nun ein onkologisches Sicherheitsprofil erarbeitet

werden, welches erstmals Sicherheitsaspekte bei Mammakarzinom Patienten unter PRP Applikation beleuchtet.

2.2 Fragestellung

Diese Arbeit evaluiert ein Produkt der Firma Arthrex (Naples, FL, USA). Es handelt sich um ein PRP. Das Produkt nennt sich ACP® (Autologes konditioniertes Plasma) und ist kommerziell verfügbar. Eine Applikation des Produktes wurde bei den entsprechenden Behörden gemeldet und seit 2012 in dem Brustzentrum der städtischen Kliniken Köln-Holweide den Patienten angeboten. Ein gewisser Bias besteht in der Auswahl des Patientenkollektivs, da diese Leistung lediglich ein Angebot darstellt. Es handelt sich hier um eine „investigator-driven“ Analyse, da die Kosten der Produktnutzung bei dem Brustzentrum der Klinik der Stadt Köln verblieben. Patienten wurde angeboten dieses Produkt zu nutzen. Wurde dies gewünscht, erfolgte die intraoperative Applikation. Das Angebot einer solchen Applikation gehört seit 2012 im Brustzentrum der städtischen Kliniken Köln-Holweide zum Therapiestandard. Es folgten zwei retrospektive Analysen zur Akutkomplikation und Wundheilung, deren Daten dieser Arbeit zu Grunde liegen ⁸. Die aktuelle Arbeit aber legt den Fokus auf die onkologische Sicherheit mit folgender Hypothese:

Obgleich ein PRP Produkt Wachstumsfaktoren in erhöhter Konzentration enthält, ergibt sich kein negativer Einfluss auf das onkologische Outcome bei Brustkrebspatienten in einem Hoch- oder Niedrigrisikokollektiv unter Applikation von ACP/PRP®.

Folgende Fragen bei Brustkrebspatienten sollten Beantwortung finden:

- 1) *Für die Hochrisikogruppe (Chemotherapie und Portanlage): Gibt es einen Einfluss auf das Gesamtüberleben (overall survival, OS), Lokalrezidiv Risiko (local recurrence free survival, LFS) und*

Fernrezidivrisiko (distant recurrence free survival, DFS) bei der Applikation von ACP®/PRP ^{13?}

2) Für die Niedrigrisikogruppe (SNL, cN0): Gibt es einen Einfluss auf das Gesamtüberleben (overall survival, OS), Lokalrezidivrisiko (local recurrence free survival, LFS) und Fernrezidivrisiko (distant recurrence free survival, DFS) bei der Applikation von ACP®/PRP ^{12?}

2.3 Historischer Kontext

Kern dieser Arbeit ist die Evaluation der onkologischen Langzeitergebnisse unter Anwendung von ACP®/PRP. Die Anwendung von ACP®/PRP wurde erstmalig seit etwa 1988 beschrieben, damals noch mit der Absicht, eine Hämostase zu erreichen ¹⁴⁻¹⁶. Das hier evaluierte ACP-System, einschließlich des Doppel-Syringe-Herstellungsverfahrens, wurde jedoch erst im Dezember 2007 zum Patent angemeldet und im November 2011 genehmigt ¹⁷. Aktuell finden sich keine Daten zu onkologischen Langzeitergebnissen. Aus diesem Grund versucht die Arbeitsgruppe der städtischen Kliniken in Holweide den Grundbaustein für eine breite Evaluation von ACP®/PRP bei onkologischen Patienten zu legen. Zunächst erfolgt dies im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung.

Die Rationale dieser Evaluation ist die Problematik, wenn pluripotente Substanzen im Sinne von wachstumsfördernden Substanzen bei onkologischen Patienten angewendet werden.

Insbesondere ist die Parallele zu der Injektion von Fettzellen wie zum Beispiel beim Lipofilling bei onkologischen Patienten zu ziehen. Die Situation in Bezug auf Lipofilling bei Zustand nach brusterhaltenden Operationen (BET) ist zwar gut beforscht, aber weiterhin als komplex zu beschreiben. Insgesamt zeigt eine aktuelle Metaanalyse über die Anwendung von Lipofilling bei onkologischen Patienten keine signifikante Steigerung des Lokalrezidivrisikos. Dies gilt sowohl für die brusterhaltende Therapie wie auch für die Mastektomie. Eine

Stratifizierung nach Schweregrad der Krebserkrankung, insbesondere nach Tumoraggressivität, erfolgte nicht¹⁸⁻²¹. Allerdings kommen die Autoren dieser Analyse zu dem Schluss, dass eine längere Auswertung und eine multizentrische Analyse angestrebt werden sollte.

2.4 Platelet-rich plasma (PRP) / Autologes Konditioniertes Plasma (ACP®)

Der Ansatz der Eigenbluttherapie ist nicht neu. Letztlich wird bei ACP® (dem PRP Produkt der Firma Arthrex) Eigenblut entnommen und in seine Bestandteile zentrifugiert. Es entsteht plättchenreiches Plasma, das laut Hersteller und Literatur reich an Wachstumsfaktoren ist. Diese liegen aufgrund einer Destruktion der Thrombozyten während des Herstellungsprozesses in höherer Konzentration vor.^{22, 23}

Die Theorie ist, dass es aufgrund von freigesetzten Platelet-derived growth-factor (PDGF), Transforming growth factor (TGF), fibroblast growth factor (FGF) und vaskular endothelial growth factor (VEGF) zu einer Verbesserung der lokalen Wundheilung kommt. Präklinische Studien zeigen diese Substanzen in erhöhter Konzentration im PRP Serum^{7, 9}.

Eine weitere aktuelle Arbeit erwähnt²⁴, dass Faktoren wie Platelet-derived growth factor (PDGF) Type A und B, transforming growth factor (TGF) typ α und β , vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF), connective tissue growth factor (CTGF) und insulin-like growth factor-1 (IGF-1) aktiv durch Thrombozyten abgegeben werden. Dies wiederum kann den Heilungsprozess beschleunigen. Zudem finden sich anti-inflammatorische Komponenten wie Zytokine, Interleukin 1 Rezeptorantagonist (IL-1ra), Tumor Nekrose Faktoren (TNF), Interleukin (IL)-4, IL-10, IL-13 und Interferon γ [47] in hoher Konzentration im Plasma²⁵. Man unterscheidet zudem zwischen aktiviertem und nicht aktiviertem PRP. Eine Aktivierung kann mit Thrombin oder Calcium erfolgen²⁶. Dieser Prozess findet im ACP® allerdings nicht statt. Das Eigenblutprodukt wurde lediglich,

entsprechend der Meldung an die zuständige Behörde, zentrifugiert. Es wurde nicht zusätzlich behandelt.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das beobachtete Patientenkollektiv in dieser Auswertung besteht aus zwei Subgruppen. Subgruppe 1 beinhaltet 89 Hochrisiko-Brustkrebspatienten, welche nach ACP®/PRP Applikation im Zuge der Entfernung des Portkatheter Systems nach abgeschlossener Chemotherapie evaluiert wurden¹³. Alle Patienten wurden retrospektiv analysiert. 35 Patienten erhielten ACP®/PRP, eine Kontrollgruppe von 54 Patienten erhielt keine Applikation. Das vorliegende Kollektiv kann als Hochrisikokollektiv gewertet werden, da die Gesamtheit des Kollektivs eine Chemotherapie erhalten hat. Eine Verteilung der onkologischen Merkmale ist in den Tabellen 1a und 1b aufgeführt. Als Grundlage für diese retrospektive Arbeit liegen die Daten der Patienten aus den Vorpublikationen vor^{12, 13, 27}. Entsprechend ist das Patientenkollektiv heterogen und nicht gleich verteilt.

Die Subgruppe 2 beinhaltet das Niedrigrisikokollektiv. Hier erhielten nicht alle Patienten eine Chemotherapie. Es wurden 163 Patienten analysiert, welche eine ACP®/PRP-Applikation im Bereich der Wunde des Sentinellymphknotens (SNL) erhielten. In dieser Kohorte erhielten 82 Patienten ACP®/PRP und 81 Patienten fungierten als Kontrollgruppe. Im Niedrigrisikokollektiv erhielten 18 Patienten (22%) eine Chemotherapie (ACP®/PRP) und 22 Patienten (27.2%) in der Kontrollgruppe. Entsprechend liegt zwar ein deutlich niedrigeres Risiko vor als in der Hochrisikogruppe – dennoch würde man nach aktuellem Standard das Risiko anders definieren, z.B. durch eine Genexpressionsanalyse. Dieses Kollektiv bezieht sich auf die Auswertung der Akutkomplikationen.

Für die Langzeitanalyse differiert das Niedrigrisikokollektiv etwas. Nachbeobachtet wurden hier 153 Patienten. Von den o.g. 82 ACP®/PRP Patienten in der SNL Gruppe konnten nur 53 Patienten in das Follow Up eingeschlossen werden. Zu den verbleibenden 29 Patienten lagen keine Daten vor. Da diese Studie eine retrospektive Aktenanalyse ist, konnten die Patienten nicht kontaktiert werden. Dieses Risikokollektiv ist auf Grund des niedrigen Risikos in den Akten sicherlich unterrepräsentiert. Ziel der retrospektiven Analyse war ein Kontrollarm von 100 Patienten (ohne ACP®/PRP) – dies konnte konsekutiv aus den vorliegenden Patientenakten erarbeitet werden. Die 81 Kontrollpatienten der o.g. Subgruppe 2 sind beinhaltet. Da keine Events auftraten wurde auf eine erneute Subgruppenausarbeitung aber verzichtet.

Die Nachbeobachtungszeit beider Kollektive differiert erheblich. Dies war zu erwarten, da seitens des Brustzentrums der städtischen Kliniken Köln-Holweide zunächst die Kurzzeitdaten der Hochrisikogruppe abgewartet wurden, bevor eine ACP®/PRP Applikation im SNL Bereich in Betracht gezogen wurde.

Entsprechend sind die Analysen beider Kohorten nicht gleich zu werten und werden separat diskutiert. Tabelle 2A und 2B zeigen die onkologischen Charakteristika.

		ACP und Port	%	Port (ohne)	%
Gender (w)		35	100,0	54	100,0
Median age (Range)		51 (35-74)		58 (37-86)	
Histologie	NST	30	85,7	47	87,0
	lobulär	3	8,6	5	9,3
	NST/lobulär	0	0,0	1	1,9
	OTH	2	5,7	0	0,0
	DCIS	0	0,0	1	1,9
Grading	G1	0	0,0	2	3,7
	G2	18	51,4	24	44,4
	G3	17	48,6	28	51,9
	keine Angabe	0	0,0	0	0,0
Hormone	ER positiv	22	62,9	39	72,2
	ER negativ	13	37,1	15	27,8
	PR positiv	21	60,0	34	63,0
	PR negativ	14	40,0	20	37,0
HER2neu	positiv (3+, 2+ -> FISH pos.)	5	14,3	7	13,0
	negativ (0, 1+)	30	85,7	47	87,0
Ki-67 (%)	≤ 14	5	14,3	6	11,1
	> 14	6	17,1	16	29,6
	≥ 25	23	65,7	31	57,4
	keine Angabe/ DCIS	1	2,9	1	1,9

Tabelle 1a. Hochrisikokollektiv. Onkologische Gesichtspunkte der Kohorte 1
Port +/- ACP®/PRP^{12, 13}

		ACP und Port	%	Port (ohne)	%	
Gender (w)		35	100,0	54	100,0	
Median age (Range)		51 (35-74)		58 (37-86)		
Size	pT0/pTX	0	0,0	0	0,0	
	(r)/pTis	0	0,0	1	1,9	
	pT1mic	0	0,0	0	0,0	
	pT1a	0	0,0	0	0,0	
	(r)/pT1b	2	5,7	2	3,7	
	pT1c	3	8,6	7	13,0	
	pT2	3	8,6	11	20,4	
	pT3	1	2,9	0	0,0	
	pT4	0	0,0	1	1,9	
	ypT0	9	25,7	9	16,7	
	ypTis	1	2,9	2	3,7	
	ypT1a-4	16	45,7	21	38,9	
	Nodalstatus	(y)/pN0	23	65,7	24	44,4
(y)/pNx		0	0,0	3	5,6	
(y)/pNpos		12	34,3	27	50,0	
R, L, V, M	R0	35	100,0	50	92,6	
	R1/X	0	0,0	4	7,4	
	L0	30	85,7	30	55,6	
	L1	5	14,3	24	44,4	
	V0	35	100,0	50	92,6	
	V1	0	0,0	4	7,4	
	M0	35	100,0	54	100,0	
	M1	0	0,0	0	0,0	
	Chemotherapie	ja	35	100,0	53	98,1
		nein	0	0,0	1	1,9

Tabelle 1b. Hochrisikokollektiv. Onkologische Gesichtspunkte der Kohorte 1
Port +/- ACP®/PRP ^{12, 13}

	ACP/PRP		Control (no ACP/PRP)		p value
	No.	%	No.	%	
Patients	82		81		
Metastasis in SNL	10	12.2	14	17.3	0.3594
Tumor size*					
Tis	3	3.7	4	4.9	
T1	57	69.5	41	50.6	
T2	21	25.6	30	37.0	
T3	0		3	3.7	0.607
Grading*					
G1	15	18.3	17	21.0	
G2	49	59.8	46	56.8	
G3	11	13.4	18	22.2	0.7943
Hormone receptor status					
Positive	72	87.8	72	88.9	
Negative	10	12.2	9	11.1	0.0037
HER2/neu					
Positive	54	65.9	35	43.2	
Negative	28	34.1	46	56.8	0.0037

*All percentage data was calculated excluding the missing data (tumor size: ACP n = 81, no ACP n = 81, no ACP n = 81); grading: ACP n = 67; grading: ACP n = 75, no ACP n = 81).

Tabelle 2a: Niedrigrisikokollektiv. Onkologische Gesichtspunkte der Kohorte 2 SNL +/- ACP®/PRP ¹².

	ACP/PRP		Control (no ACP/PRP)		p value
	No.	%	No.	%	
Patients (total n = 163)	82		81		
Breast-conserving therapy	67	81.7	58	71.6	
Mastectomy	15	18.3	23	28.4	0.18
Smoking*	11	13.4	9	11.1	
Radiation*	61	74.4	33	40.7	
Chemotherapy*	18	22.0	22	27.2	
Hormone therapy*	72	87.8	71	87.7	
Average age	59.7 ± 9.9		62.5 ± 12		0.13
Range	37-79		36-82		
Average BMI (kg/m ²)*	23.4 ± 3.4		25.1 ± 5.2		0.03
Range	17.6-35		17.9-40.5		
Postmenopausal	53	64.6	56	69.1	

* All percentage data was calculated excluding the missing data (smoking: ACP n = 67, no ACP n = 71; Rx: ACP n = 73, no ACP n = 73; Cix: ACP n = 78, no ACP n = 74; hormone therapy: ACP n = 80, no ACP n = 79; BMI: ACP n = 66, no ACP n = 71).

Tabelle 2b: Niedrigrisikokollektiv. Onkologische Gesichtspunkte der Kohorte 2 SNL +/- ACP®/PRP ¹².

3.2 Risikoeinschätzung

Letztlich ist die Unterteilung zwischen Hoch- und Niedrigrisikokollektiv nur bedingt zutreffend. Das Hochrisikokollektiv, welches durch die Patienten mit Portanlage repräsentiert, wird entspricht analog der AGO 2021²⁸ Leitlinien und der senologischen S3 Leitlinien²⁹ in der Tat einem Hochrisikokollektiv, da alle Patienten eine Chemotherapie durchliefen. Das Niedrigrisikokollektiv besteht allerdings mit 18 Patienten (22%) in der ACP®/PRP Gruppe und 22 Patienten (27.2%) in der Kontrollgruppe auch aus Patienten, welche ebenfalls eine Chemotherapie durchliefen. Entsprechend sind nur etwa zwei Drittel der Patienten im Niedrigrisikokollektiv mit einem wirklich niedrigen Risiko behaftet. Somit liegt ein minimal erhöhtes Risiko vor, welches letztlich zu mehr Events führen könnte. Fakt ist allerdings, dass entweder eine sonomorphologische Komplettremission in der Axilla vorliegen musste, um eine SNL Prozedur zu rechtfertigen, dies natürlich nur im Falle einer neoadjuvanten Chemotherapie, oder es musste bereits initial eine Nodal negative Situation vorliegen. Somit ist pauschal im Vergleich zur Port Kohorte von einem deutlich niedrigeren klinischen Risiko auszugehen. Da diese retrospektive Langzeitaufarbeitung der Daten allerdings auf zwei Initialpublikationen beruht, wurde eine gewisse Heterogenität in der Datenanalyse akzeptiert.

3.3 Informed Consent / Einwilligung

Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Applikation des ACP®/PRP Produktes. Diese erfolgte zumeist in einer gesonderten Aufklärung zur Eigenbluttherapie. Eine standardisierte Aufklärung mit entsprechenden Risiken wie zum Beispiel: Thrombose, Embolie, Infektion und Transfusionsreaktion stand zur Verfügung. Eine Kopie dieser steht auf Anfrage zur Verfügung. Die Applikation des ACP®/PRP Produktes wurde der zuständigen Behörde gemeldet, in diesem Falle der Bezirksregierung Köln, Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, medizinische und pharmazeutische Angelegenheiten. Ein entsprechender Zusatz bezüglich der AMG Novelle (Arzneimittelschutzgesetz 2009) ergeht aus vorangegangenen Publikationen.

3.4 Operationstechnik

Die Applikation des ACP®/PRP Produktes unterscheidet sich bei der Port und SNL Kohorte nicht wesentlich. Letztlich wird die entsprechende Operation nach Goldstandard durchgeführt. Nach Verschluss der Hautnaht wird eine subkutane Applikation des ACP®/PRP Produktes, nach vorheriger Entnahme und Zentrifugation, durchgeführt. Das Applikationsvolumen beträgt im Mittel etwa 3-10 ml. Dieses hängt ab von Wundgröße und gewonnenem ACP®/PRP Volumen.

Die Gewinnung des Patientenvollblutes erfolgte aus einem separaten Zugang intraoperativ. Die Probenentnahme erfolgte zumeist durch die Kollegen der Anästhesie. Ein senologisch - ärztlicher Kollege erstellte das ACP®/PRP Produkt entsprechend der Bilddokumentation Abbildung 1 und 2. Die Applikation erfolgte steril. Es traten keine direkten akuten Komplikationen im Sinne von Infektionen, Thrombosen, Embolien oder Transfusionsreaktion auf. Im Bereich der Entnahmestellen traten ebenfalls keine Komplikationen auf. Die Applikation ist für alle durchgeführten Interventionen als problemlos zu bezeichnen gewesen.



Abbildung 1: In diesem Bild ist die Applikation von ACP®/PRP im Bereich des Ports nach Entfernung (oben) und im Bereich der Axilla (unten) nach Wundverschluss zu sehen. Alle Applikationen intraoperativ sind steril.¹³

3.5 ACP®/PRP Herstellung

Die Firma Arthrex stellte die Zentrifuge und das entsprechende Doppelspritzensystem zur Verfügung. Das Arthrex Double Syringe System besteht aus zwei ineinander verschraubten Spritzen (Abbildung 2). Die äußere 15 ml Spritze erlaubt die Entnahme von 10 -15 ml Vollblut. Dieses geschieht in der Regel durch den Kollegen der Anästhesie intraoperativ.

Der Zeitpunkt ist hoch variabel und findet meist kurz vor Ende der OP statt. Somit entsteht keine OP-Zeitverlängerung und keine lange Liegedauer des PRP Produktes. Letzteres sollte innerhalb von wenigen Minuten nach Herstellung zur Applikation kommen.

Die Innere Spritze des Doppelspritzensystems verbleibt im unbelüfteten (leeren) Zustand bis zum Ende der Zentrifugation mit einer Tischzentrifuge (Rotofix 32 A) der Firma Hettich, (Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Föhrenstr. 12, D - 78532 Tuttlingen, Deutschland), (s. Abbildung 2b). Die Zentrifugation erfolgt bei 1500 Umdrehungen/Minute für 5 Minuten. Nach Entnahme aus der Zentrifugationskammer kann die Separation der Blutbestandteile bzw. die PRP Gewinnung durch Absaugen des ACP®/PRP mit der Inneren Spritze erfolgen (s. Abbildung 2c). Durch das Double Syringe System ist ein steriler Transfer des ACP®/PRP problemlos möglich. Etwa 5 ml ACP®/PRP werden im Durchschnitt gewonnen. Dieses kann nun subkutan appliziert werden (Abbildung 1). Eine Analyse des gewonnenen Volumens erfolgte im Rahmen dieser Studie nicht.

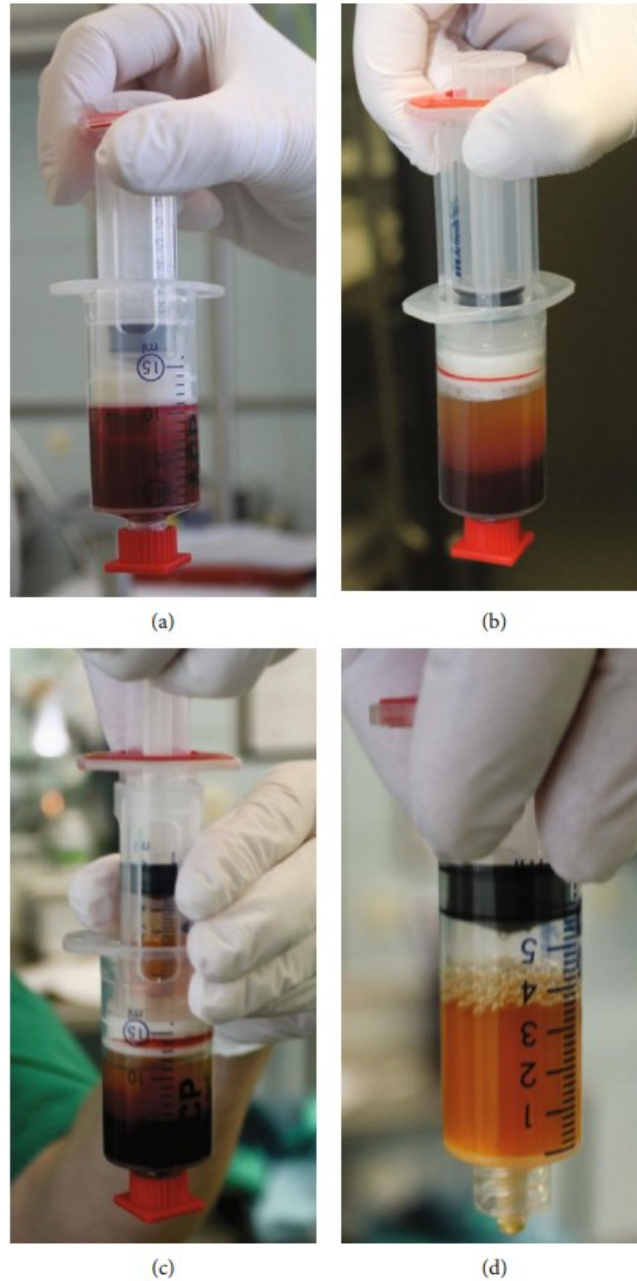


Abbildung 2: Diese Abbildung zeigt die Stufen der ACP®/PRP Herstellung mit dem Doppelspritzensystem von Arthrex zur ACP® Herstellung. A) Vollblut, B) Nachtrag Zentrifugation C) die innere Spritze entnimmt das ACP®/PRP Serum d) ACP®/PRP ist nun zur Applikation bereit ¹².

3.6 Beobachtungszeitraum

Die Beobachtungszeiträume für die Hochrisikogruppe (Port +/- ACP®/PRP) und Niedrigrisikogruppe (SNL +/- ACP®/PRP) unterscheiden sich. Dies begründet sich darin, dass bereits zwischen 2012 - 2016 die Patientenrekrutierung der Hochrisikogruppe (Port +/- ACP®/PRP) erfolgte. Entsprechend ist zum Zeitpunkt der Datenanalyse das Mediane Follow-Up 45 Monate. In der Niedrigrisikogruppe (SNL +/- ACP®/PRP) erfolgte die Rekrutierung der Patienten 2015 – 2018, 3 Jahre nach Beobachtung der Hochrisikogruppe. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in Ermangelung von Daten mit ACP®/PRP bei Brustkrebspatienten, zunächst die Kurzeitergebnisse der Kohorte 1 abgewartet wurden, bevor Patienten die ACP®/PRP Versorgung im Bereich des SNL angeboten wurde. Somit beträgt das Mediane Follow-Up der Niedrigrisikogruppe (SNL +/- ACP®/PRP) 30 Monate. Obgleich durch variierenden Beobachtungszeitraum unterschiedlich in Bezug auf ihre Aussagekraft, werden die Daten des kürzeren Follow-Ups (30 Monate) dennoch ausgewertet, denn alle Langzeitergebnisse repräsentieren die einzigen ihrer Art. Das Langzeit Follow-Up von 45 Monaten wurde eigenständig publiziert ²⁷. Das kürzere 30-monatige Follow-Up ist Teil der Ergebnisse der SNL +/- ACP Initialpublikation ¹² und kann als Interimsanalyse gewertet werden.

3.7 Klinische Endpunkte

Für beide Gruppen galten die gleichen, klinisch relevanten Endpunkte, welche auch in den aktuellen senologischen Phase 2 und 3 Studien genutzt werden: Gesamtüberleben (OS), Lokalrezidivrisiko (LFS) Fernrezidivrisiko (DFS) ³⁰⁻³². Alle ausgewerteten Patienten wurden im Rahmen der Nachsorge im Brustzentrum der Städtischen Kliniken Köln betreut. Diese Aktendaten bilden die Grundlage für das Follow-Up. Es liegt eine unizentrische Analyse vor. Patienten wurden zu Datenerhebung nicht außerhalb ihres Nachsorgeintervalls kontaktiert. Letztlich liegt somit natürlich eine gewisse Unsicherheit vor, da man theoretisch davon ausgehen könnte, dass im Rahmen dieser Analyse Patienten die Institution wechseln, ohne es dem betreuenden Brustzentrum mitzuteilen und somit z.B. ein Lokalrezidiv unerkannt bleibt. Ein Versterben der Patienten

wird in der Regel kommuniziert und würde auf Grund des engen Nachsorge Intervalls von 3 Monaten in den ersten 5 Jahren lediglich eine Ungenauigkeit von +/- 3 Monate zur Folge haben.

3.8 Statistik und Datenerhebung

Nach Datenerhebung und Erstellung von Datenbanken zu den klinischen Endpunkten Gesamtüberleben, Lokalrezidiv und Fernrezidiv zum Zeitpunkt 01/2019 erfolgte die statistische Aufarbeitung und Erstellungen entsprechender Kaplan Meier Kurven mittels SPSS (Data Analysis Software, IBM SPSS Statistics 28). Es sei anzumerken, dass die analysierte Zahl der Patienten und die daraus resultierenden niedrigen Events gering sind. Besonders bei niedrigen Ereignissen in Bezug auf Gesamtüberleben, Lokalrezidiv und Fernrezidiv ist es schwer, eine statistische Signifikanz herauszuarbeiten. Da dies allerdings die ersten Daten dieser Art sind, erfolgte die Publikation trotz fehlender Signifikanz und ist zum aktuellen Zeitpunkt als hauptsächlich deskriptiv zu werten.

3.9 Ethik

Die Studie wurde nach institutionellen Standardarbeitsanweisungen durchgeführt. Ein Ethikantrag wurde an der Uniklinik Köln gestellt. Es erfolgte die entsprechende Bewertung. Auf Grund der retrospektiven Natur der Analyse war keine Beratung notwendig (Fallnummer Ethikkommission Uniklinik Köln 20-1058). Die vorliegende Fallnummer bezieht sich auf die Auswertung der Applikation von ACP®/PRP im Portnarbenbereich. Ein entsprechendes Schriftstück für die SNL ACP®/PRP liegt ebenfalls vor (Selbsterklärung).

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine Bemerkungen

Insgesamt sind die Ergebnisse der Wundheilung im Rahmen der Akutversorgung als sehr positiv zu werten. Diese Analyse basiert auf einem medianen Follow-Up von 45 Monaten im Hochrisikokollektiv (Port +/- ACP®/PRP) ²⁷ und einem medianen Follow-Up von 30 Monaten für das Niedrigrisikokollektiv (SNL +/- ACP®/PRP) ¹². Bei begrenzter Fallzahl und daraus resultierenden niedrigen Events können Kaplan-Meier Kurven nur für die Hochrisikogruppe mit einem Follow-Up 45 Monaten erstellt werden. In diesem Falle bezieht sich „Events“, zu Deutsch Ereignis, auf das Auftreten von einem Patientenversterben (Gesamtüberleben), einem Lokalrezidiv oder einem Fernrezidiv.

4.2 Ergebnisse Hochrisikokollektiv (Port +/- ACP®/PRP)

Um eine Vergleichbarkeit beider Gruppen zu gewährleisten, sollten die onkologischen Parameter beider Kollektive gleich sein. Tabelle 1a und 1b zeigen die entsprechenden Charakteristika. Eine gewisse Heterogenität ist aufgrund der retrospektiven Analyse nicht zu vermeiden. Beide Kollektive sind allerdings gut zu vergleichen, insbesondere in Bezug auf die onkologischen Eigenschaften. Der histologische Subtyp ist in 85,7 % (n = 30) der Fälle (ACP®/PRP) ein NST (Non-Specific Type) Karzinom im Vergleich zu 87 % (n = 47) in der Kontrollgruppe. Der Großteil der Karzinome sind G2 Karzinome 51,4 % (n = 18) der Fälle (ACP®/PRP) im Vergleich zu 44,4 % in der Kontrollgruppe (n = 24). Eine ER Positivität liegt in 62,9 % (n = 22) der Fälle (ACP®/PRP) vor, im Vergleich zu 72,2 % in der Kontrollgruppe (n = 39). Eine PR Positivität liegt in 60% (n = 21) der Fälle vor (ACP®/PRP) im Vergleich zu 63,0% in der Kontrollgruppe (n = 34). Eine HER2 neu Positivität liegt in 14,3 % (n = 5) der Fälle (ACP®/PRP) vor, im Vergleich zu 13% (n=7) in der Kontrollgruppe. Für diese Hochrisikosituation liegt eine Low Ki 67 (Luminal A) Situation lediglich in den entsprechenden Her 2 neu negativen Kollektiven, in 14,3% (n = 5) der Fälle (ACP®/PRP) vor im Vergleich zu 11,1 % (n = 6) in der Kontrollgruppe.

4.2.1 Lokalrezidiv (Port +/- ACP®/PRP)

Gemeint ist hier das Lokalrezidiv in der Brust oder dem Portbereich. Ein direkter Zusammenhang zwischen Lokalrezidiv in der Mamma und der Applikation von ACP®/PRP im Portbereich ist nur bedingt denkbar. Letztlich ist dies ein relevanter klinischer Endpunkt, welcher in den onkologischen Applikationsstudien sowie verschiedensten strahlentherapeutischen Auswertungen regelhaft genutzt wird, um das Risiko einer lokalen Maßnahme zu bewerten.

Das geschätzte mittlere Lokalrezidivfreie Überleben in der ACP®/PRP Gruppe ist 72.6 Monate. Das geschätzte mittlere Lokalrezidivfreie Überleben für die Kontrollgruppe ist 74.1 Monate.

Im Bereich der Injektionsstelle (Port) gab es 0 Events für beide Kohorten.

Für die Nicht Erkrankte / Kontralaterale Brust zeigten sich ebenfalls 0 Events für beide Kohorten.

Insgesamt konnten aber über den gesamten Beobachtungszeitraum fünf (5) Lokalrezidive beobachtet werden. Hiervon ereignete sich 1 Event in der ACP®/PRP Gruppe und 4 Events in der Kontrollgruppe. Hier zeigt sich ein numerischer Vorteil der ACP®/PRP Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Dieser ist statistisch allerdings nicht signifikant ($p = 0.893$). Entsprechend besteht lediglich ein numerischer Nachteil für die Kontrollgruppe. Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier Kurven das onkologische Langzeit Follow-Up in Bezug auf das Lokalrezidivrisiko.

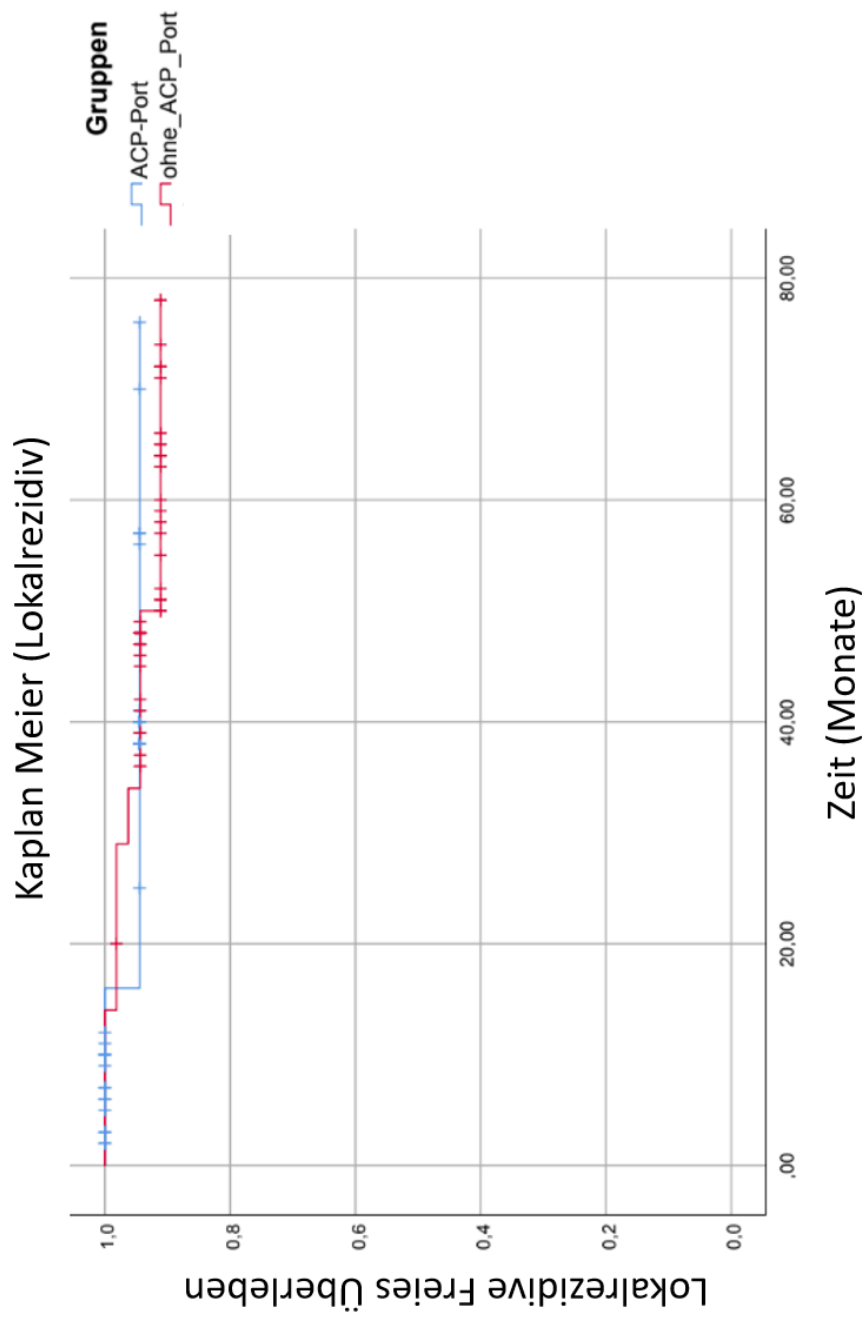


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidivs im Bereich der Mamma bei der Applikation im Bereich der Portnarbe. Die ACP®/PRP Gruppe ist blau und die Kontrollgruppe rot dargestellt ²⁷

4.2.2 Fernrezidiv (Port +/- ACP®/PRP)

Gemeint ist hier das klassische Fernrezidiv außerhalb der Brust im Sinne von Metastasen in z.B. – aber nicht ausschließlich - den Knochen, der Lunge und der Leber. Auch dieser Punkt ist ein standardisierter onkologischer Endpunkt. Die Langzeitanalyse wurde hier angestrebt, um zu evaluieren, ob die lokale Applikation des ACP®/PRP Produktes eine systemische Wirkung entfaltet.

Das geschätzte mittlere Fernrezidivfreie Überleben in der ACP®/PRP Gruppe beträgt 70.5 Monate. Das geschätzte mittlere Fernrezidivfreie Überleben in der Kontrollgruppe ist 73.5 Monate.

Insgesamt konnten über den gesamten Beobachtungszeitraum 7 Fernrezidive beobachtet werden. Hiervon ereigneten sich 2 Events in der ACP®/PRP Gruppe und 5 Events in der Kontrollgruppe. Hier zeigt sich erneut ein numerischer Vorteil gegenüber der ACP®/PRP Gruppe. Diese ist statistisch allerdings erneut nicht signifikant ($p = 0.819$). Entsprechend besteht lediglich ein numerischer Nachteil für die Kontrollgruppe. Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier Kurven das onkologische Langzeit Follow-Up in Bezug auf das Fernrezidivrisiko. Bei vergleichbaren Follow-Up Zeiträumen und vergleichbaren Patientenkollektiven zeigt sich also kein globaler Einfluss der lokalen ACP®/PRP Applikation auf das onkologische Outcome der Patienten.

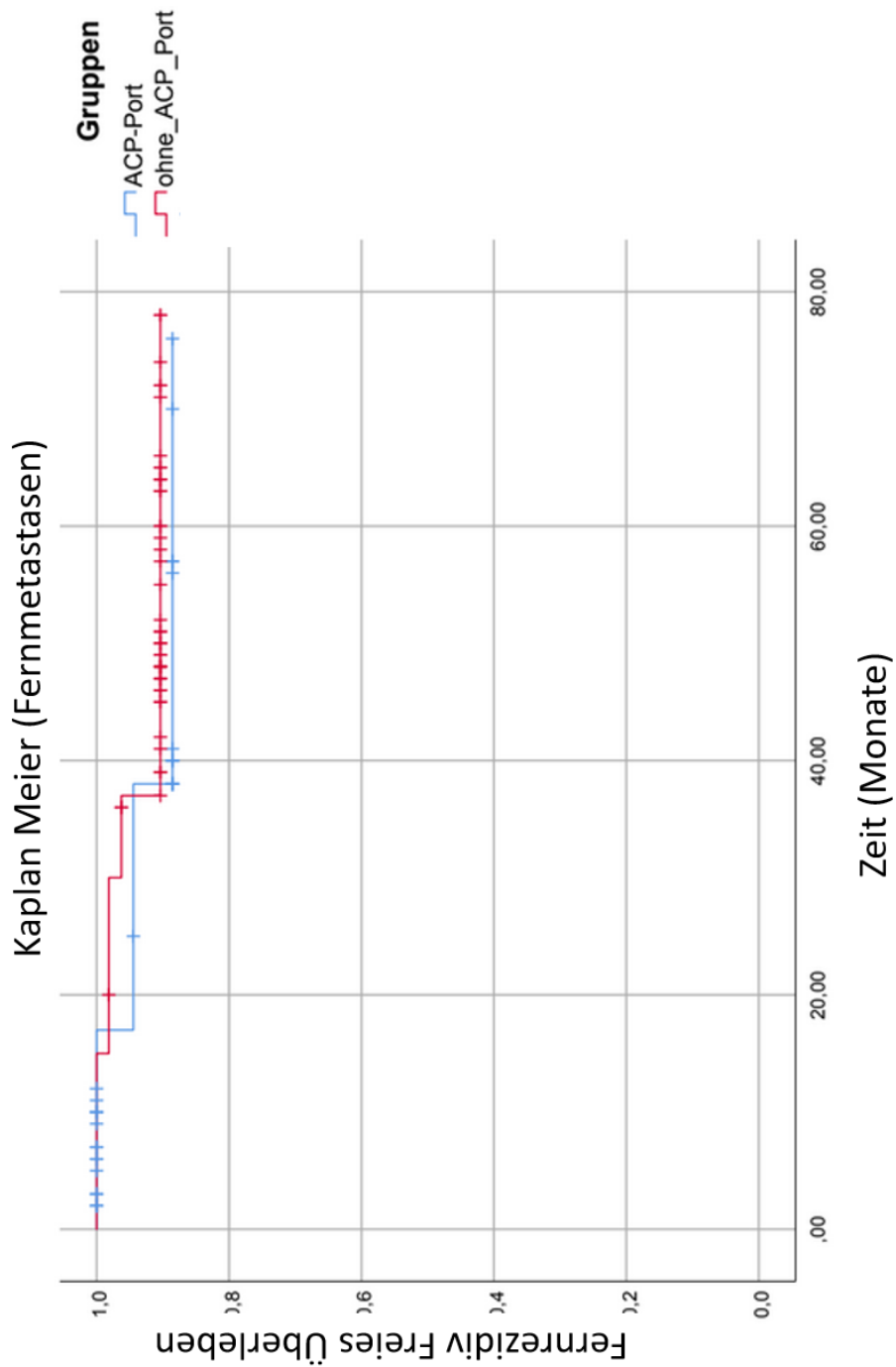


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven für das Auftreten eines Fernrezidives für die ACP®/PRP (Blau) Gruppe und die Kontrollgruppe (Rot) bei der Applikation im Bereich der Portnarbe. ²⁷

4.2.3 Gesamtüberleben (Port +/- ACP®/PRP)

Gemeint ist hier das klassische Gesamtüberleben (Overall Survival). Dieses ist hier nicht korrigiert für brustkrebspezifisches Überleben. Auch dieser Punkt ist ein standardisierter onkologischer Endpunkt. Die Langzeitanalyse wurde angestrebt, um zu evaluieren, ob die lokale Applikation des ACP®/PRP Produktes einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

Insgesamt konnten über den gesamten Beobachtungszeitraum 4 Events (Tode) beobachtet werden. Hiervon ereigneten sich 0 Events in der ACP®/PRP Gruppe und 4 Events in der Kontrollgruppe. Es zeigt sich erneut ein numerischer Vorteil der ACP®/PRP Gruppe. Dieser ist statistisch allerdings nicht signifikant ($p = 0,405$). Entsprechend besteht lediglich ein numerischer Nachteil für die Kontrollgruppe. Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier Kurven für das onkologische Langzeit Follow-Up in Bezug auf das Gesamtüberleben.

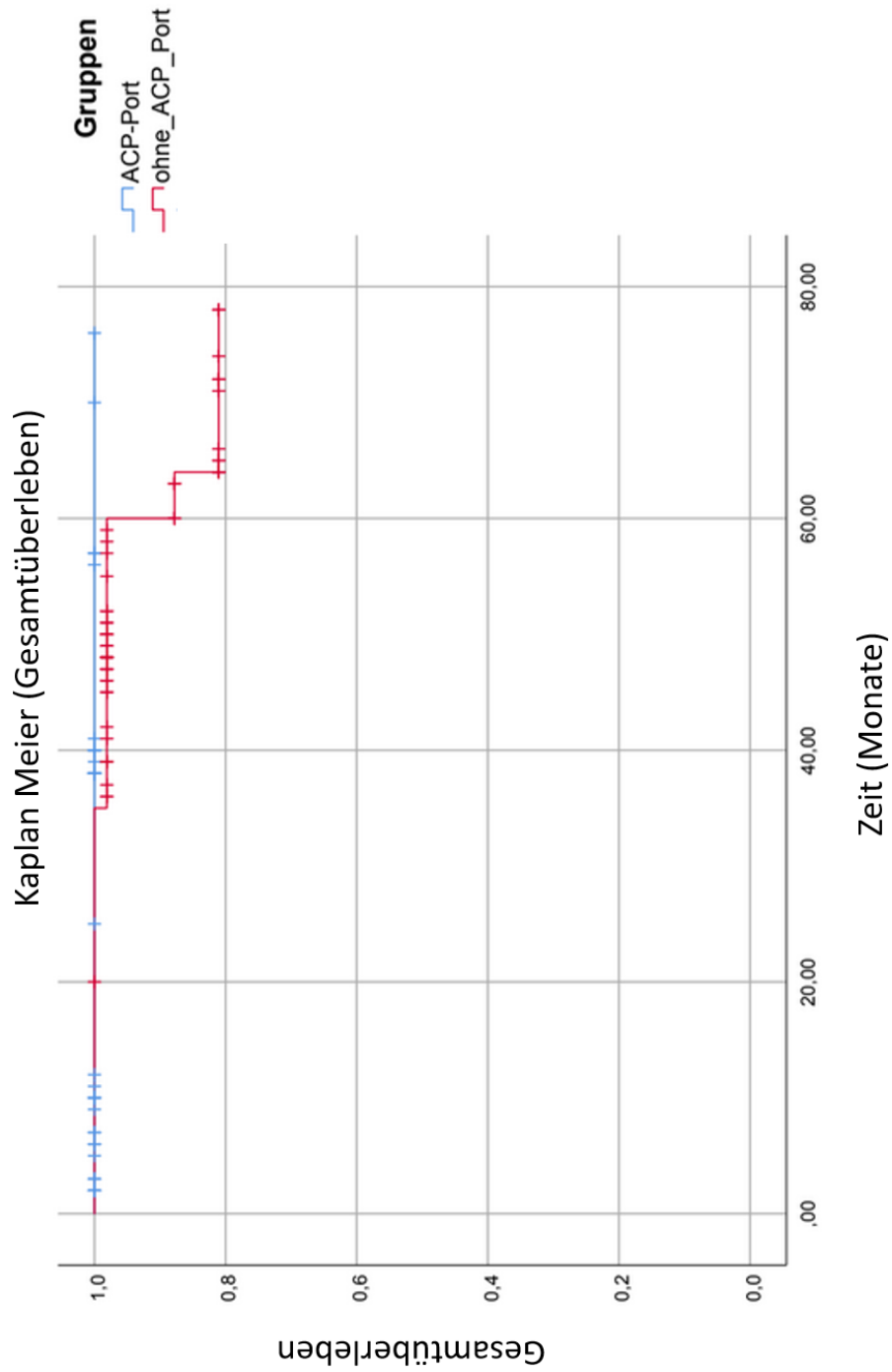


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben für die ACP®/PRP Gruppe (Blau) und die Kontrollgruppe (Rot) bei der Applikation im Bereich der Portnarbe ²⁷.

4.3 Ergebnisse Niedrigrisikokollektiv (SNL +/- ACP®/PRP)

Eine vorausgegangene Analyse verglich die Komplikationsrate bzw. die Verbesserung der Wundheilung im Bereich der SNL Operationen bei Mamma CA Patienten mit und ohne ACP®/PRP Applikation. Es zeigte sich ein numerischer, aber nicht signifikanter, Vorteil für die ACP®/PRP Applikation in Bezug auf die Wundheilung. Analysiert wurden 163 Patienten ²⁸.

Im Rahmen der Follow-Up Analyse konnte das Kontrollkollektiv von n = 81 auf n = 100 Patienten erweitert werden. Im Rahmen der ACP® Applikationskohorte wurden initial n = 82 Patienten beobachtet. Langzeit Follow-Up Daten waren allerdings lediglich von n = 53 Patienten verfügbar. Entsprechend ist die Populationsverteilung leicht divergierend zur Initialpublikation. Da sich allerdings keinerlei Events in beiden Kohorten darstellen lassen, wurde auf eine erneute Aufarbeitung der Gruppenvergleichbarkeit verzichtet. Dies ist statistisch vertretbar. Eine erneute Beurteilung der Kohortenvergleichbarkeit muss allerdings erfolgen, sollten im erweiterten Langzeit Follow-Up erste Events für Lokalrezidiv, Fernrezidiv oder Gesamtüberleben entstehen. Entsprechend besteht in Tabelle 3 lediglich eine Aufarbeitung der 153 zur Verfügung stehenden Patienten in Bezug auf die drei Parameter Lokalrezidiv, Fernrezidiv und Tod. Die Anfertigung von Kaplan-Meier Kurven war nicht sinnvoll, da weder in der untersuchten Kohorte noch in der Kontrollgruppe Events auftraten. Entsprechend wurde auf diese verzichtet.

Das Fehlen von Events ist sicherlich auf das kurze Follow-Up und das niedrigere Risiko zurückzuführen.

SPSS Aufarbeitung (Lokalrezidiv)

Gruppen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
ACP+SNB	100	0	100	100,0%
ohne ACP+SNB	53	0	53	100,0%
Gesamt	153	0	153	100,0%

SPSS Aufarbeitung (Fernrezidiv)

Gruppen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
ACP+SNB	100	0	100	100,0%
ohne ACP+SNB	53	0	53	100,0%
Gesamt	153	0	153	100,0%

SPSS Aufarbeitung (Gesamtüberleben)

Gruppen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
ACP+SNB	100	0	100	100,0%
ohne ACP+SNB	53	0	53	100,0%
Gesamt	153	0	153	100,0%

Tabelle 3: SPSS Analyse von 153 Fällen. Es zeigten sich null Events für das Lokalrezidiv, das Fernrezidiv und das Gesamtüberleben nach ACP®/PRP Applikation in der SNL Narbe und null Events in der Kontrollgruppe.

5. Diskussion

5.1 Allgemeine Diskussion

Die Eigenbluttherapie und die Verwendung von plättchenreichem Plasma (PRP) sind populäre medizinische Verfahren, die aufgrund ihrer potenziellen heilenden und regenerativen Eigenschaften breit eingesetzt werden. PRP ist ein autologes Blutkonzentrat, das reich an Blutplättchen ist und verschiedene Wachstumsfaktoren enthält. Diese werden zur Behandlung von Verletzungen, zur Förderung der Wundheilung und zur Regeneration von Geweben eingesetzt. Trotz der weit verbreiteten Anwendung und des anekdotischen Erfolgs gibt es Bedenken hinsichtlich der onkologischen Risiken dieser Therapien. PRP wird durch Zentrifugation von Eigenblut gewonnen, wodurch die Konzentration von Blutplättchen und Wachstumsfaktoren erhöht wird. Die so erhaltene Substanz wird dann an die zu behandelnde Stelle injiziert. Wachstumsfaktoren, die in PRP enthalten sind, umfassen unter anderem den Plättchen-abgeleiteten Wachstumsfaktor (PDGF), den transformierenden Wachstumsfaktor Beta ($TGF-\beta$), den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF). Diese Faktoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Zellproliferation, Angiogenese und Gewebereparatur. Die in PRP enthaltenen Wachstumsfaktoren haben zwar regenerative Eigenschaften, aber sie können auch das Risiko der Tumorentwicklung und -progression erhöhen. Einige Studien haben gezeigt, dass PDGF und $TGF-\beta$, die in hoher Konzentration im PRP vorhanden sind, die Zellproliferation und Angiogenese fördern können, was theoretisch das Wachstum von präkanzerösen und kanzerösen Zellen begünstigen könnte. VEGF, ein weiterer bedeutender Bestandteil von PRP, ist stark an der Angiogenese beteiligt, einem Prozess, der für das Tumorwachstum und die Metastasierung entscheidend ist. Tumore benötigen eine Blutversorgung, um zu wachsen und metastasieren. Durch die Förderung der Angiogenese könnte PRP potenziell das Tumorwachstum und die Verbreitung von Krebszellen unterstützen. Studien haben auch gezeigt, dass die Stimulation der Zellproliferation durch Wachstumsfaktoren wie EGF und PDGF zur Tumorprogression beitragen kann. EGF ist bekannt dafür, die Zellproliferation in verschiedenen Zelltypen zu fördern, einschließlich Epithelzellen, die eine

häufige Quelle für Karzinome darstellen. Präklinische Studien an Zellkulturen und Tiermodellen haben gemischte Ergebnisse geliefert. Einige Studien berichten von einer erhöhten Zellproliferation und Angiogenese nach PRP-Behandlung, während andere keinen signifikanten Effekt auf das Tumorwachstum feststellen konnten.³³ In der klinischen Praxis gibt es wenige systematische Untersuchungen zur langfristigen Sicherheit von PRP in Bezug auf onkologische Risiken. Die meisten klinischen Studien konzentrieren sich auf die Wirksamkeit von PRP bei der Behandlung von orthopädischen Verletzungen, Hautverjüngung und Haarwiederherstellung. Diese Studien zeigen in der Regel kurzfristige Verbesserungen, ohne jedoch auf mögliche langfristige onkologische Risiken einzugehen. Die molekularen Mechanismen, durch die PRP das Tumorwachstum beeinflussen könnte, sind komplex und nicht vollständig verstanden. Es wird angenommen, dass die Wachstumsfaktoren im PRP über Signalwege wirken, die die Zellproliferation und Angiogenese fördern. Beispielsweise aktiviert PDGF den PI3K/AKT-Signalweg, der für das Zellwachstum und Überleben wichtig ist. TGF- β kann sowohl tumorunterdrückende als auch tumorfördernde Eigenschaften haben, abhängig vom Zelltyp und dem Tumorstadium. Ein weiterer Aspekt ist die immunmodulatorische Wirkung von PRP. PRP kann entzündungshemmend wirken und die Aktivität von Immunzellen beeinflussen. Dies könnte theoretisch die Immunkontrolle über Tumorzellen schwächen und so das Tumorwachstum fördern. Andererseits könnte die entzündungshemmende Wirkung von PRP auch dazu beitragen, eine pro-tumorigene chronische Entzündung zu reduzieren³⁴. Die Verwendung von PRP in der Medizin birgt somit potenziell onkologische Risiken, die bisher nicht ausreichend untersucht sind.

Die vor unserer Evaluation vorhandenen präklinischen und klinischen Daten reichen nicht aus, um definitive Schlussfolgerungen zu ziehen. Es besteht ein dringender Bedarf an umfassenden, langfristigen Studien, die die Sicherheit von PRP insbesondere im Hinblick auf onkologische Risiken bewerten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass PRP ein vielversprechendes Therapeutikum ist, dessen potenzielle onkologische Risiken jedoch sorgfältig überwacht und weiter erforscht werden müssen. Die Balance zwischen den

regenerativen Vorteilen und den möglichen Risiken muss durch evidenzbasierte Medizin und kontinuierliche Forschung sorgfältig abgewogen werden

Dies ist die erste Arbeit, welche die onkologische Sicherheit bzw. das onkologische Sicherheitsprofil von ACP®/PRP Produkten bei Brustkrebspatienten evaluiert. Zwei Kollektive werden betrachtet. Das Kollektiv mit einem hohen Risiko wird durch Patienten mit einer Portanlage +/- ACP®/PRP repräsentiert und das Kollektiv mit dem niedrigen Risiko durch die SNL +/- ACP®/PRP Gruppe dargestellt.

Es bestehen unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume. Der längere Zeitraum besteht mit einem medianen Follow-Up von 45 Monaten in der Port +/- ACP®/PRP Gruppe [2]. Das kürzere medianes Follow-Up von 30 Monaten besteht für die SNL +/- ACP®/PRP Gruppe [11]. Letztlich basieren beide Nachbeobachtungen auf den verfügbaren Patientendaten nach Initialpublikation zweier retrospektiver Analysen zur Akutkomplikation und Wundheilung. Da zunächst die Daten der Port +/- ACP®/PRP Gruppe abgewartet wurden, begann das Angebot für die Patienten von ACP®/PRP im SNL Bereich erst Monate nach der ACP®/PRP Applikation im Port Bereich. Entsprechend besteht ein gewisses heterogenes Patientenkollektiv. Die Rationale des Brustzentrums der Städtischen Kliniken Köln-Holweide war zunächst abzuwarten, ob ein lokaler Benefit im Portnarbenbereich besteht. Dieser zeigte sich. Danach hielt man es für vertretbar auch in potenziell onkologisch betroffenen Arealen ACP®/PRP zu applizieren. Lediglich 12.2 % (n = 10) der Patienten mit ACP®/PRP hatten bei klinisch unauffälliger Axilla einen befallenen SNL Lymphknoten. Es zeigten sich auch hier keine Events im Follow Up.

Wie bereits erwähnt, klassifizieren wir in dieser Arbeit die Patienten mit Applikation in den Port als Hochrisikokollektiv, da die Gesamtheit des Kollektivs eine Chemotherapie erhielt. Diese Einteilung ist auch analog den heutigen Leitlinien noch tragbar und sinnvoll. Dementsprechend wurde das Kollektiv mit Applikation in den SNL als Niedrigrisikokollektiv klassifiziert, da nicht die Gesamtheit des Kollektivs eine Chemotherapie erhielt. In diesem Kollektiv bestand in allen Fällen eine klinische Nodalnegativität, welches die Annahme

des niedrigeren Risikos durchaus bestätigt. Allerdings erhielten 20% in der ACP®/PRP bzw. 27% der Patienten der Kontrollgruppe eine Chemotherapie, welches diese Annahme etwas einschränkt. Um Gewissheit zu erlangen, kann im Rahmen einer Follow-Up Analyse hier eine Geneexpressionsanalyse dieser Kohorte erfolgen, um die Niedrigrisiko-Annahme zu bestätigen. Die Kosten für eine solches Vorgehen wären allerdings bei etwas über 3000 € pro Testung immens.

Die Hochrisikokohorte zeigt ein adäquates Follow-Up von 45 Monaten. Dieser Zeitraum ist für eine erste Langzeitanalyse akzeptabel und resultierte in einer eigenen Publikation. Die Tatsache, dass im Rahmen der Langzeitanalyse verschiedene Events aufgezeigt wurden, spricht ebenfalls für einen adäquaten Beobachtungszeitraum.

Interessanterweise zeigen die Ergebnisse einen numerischen Vorteil für die Applikation von ACP®/PRP im Portnarbenbereich. Letztlich war es aber nicht das Ziel, einen onkologischen Vorteil durch die Applikation dieser Substanz zu erreichen. Vielmehr sollte gezeigt werden, dass wir unseren Patienten ein onkologisch vertretbares Produkt anbieten. Der Terminus der onkologischen „Safety“ - zu Deutsch: Sicherheit - sollte zudem zurückhaltend genutzt werden, da hier streng genommen keine, prospektive, gepowerte Non-Inferiority Studie vorliegt. Zusammenfassend sprechen die Resultate der Langzeitanalyse aber für sich und zeigen keine signifikante Verschlechterung für eine ACP®/PRP Applikation im Portnarbenbereich. Vielmehr zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Faktoren Lokalrezidiv, Fernrezidiv und Gesamtüberleben. Ein kausaler Zusammenhang ist hier letztlich nicht erklärlich und ist aktuell als deskriptiv zu erachten. Es ist davon auszugehen, dass sich bei einer größeren Patientenzahl und längerer Nachbeobachtung dieser numerische Trend weiterhin angleicht. Letztlich ist in Bezug auf die drei Endpunkte hier kein signifikanter Unterschied darstellbar. Der Effekt von ACP®/PRP scheint kurzfristig zu sein – dies könnte die Verbesserung der Wundheilung erklären. Ein Langzeiteffekt konnte durch diese Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Entsprechend ist das Produkt als onkologisch inert zu bezeichnen. In Kombination mit den guten Daten aus verschiedensten Beobachtungsstudien

im Bereich der operativen Versorgung, sei es in der Orthopädie, der plastischen Chirurgie oder der Senologie, ist also dieses onkologisch inerte Produkt durchaus den Patienten anzubieten. Gegebenenfalls kann eine Verbesserung der Wundheilung erzielt werden. Es entsteht allerdings kein messbarer onkologischer Nachteil.

Die Beobachtung des Niedrigrisikokollektivs leidet zum Zeitpunkt der Datenanalyse unter zwei Aspekten. Ein Kollektiv mit einem niedrigen Risiko braucht ein größeres Kollektiv, um kleine Effekte zu messen. Daher wurde die Kontrollgruppe vorausschauend auf 100 Patienten erhöht; nur 81 dieser Patienten waren in der Initialpublikation vertreten. Zwar kann die Kontrollgruppe angepasst werden, da Daten zu SNL Patienten ohne ACP®/PRP verfügbar sind, allerdings stand ein Teil der beobachteten Patienten aus der Initialpublikation nicht für ein Follow-Up zur Verfügung; nur 53 von 82 Patienten hatten Daten, welche den Akten im Rahmen der Nachsorge zu entnehmen waren. Dies erklärt sich leicht, da Niedrigrisikopatienten in der Regel deutlich weniger an ein Brustzentrum gebunden sind, als Patienten, welche eine Chemotherapie erhalten.

Der zweite Aspekt ist der kürzere Beobachtungszeitraum im Niedrigrisikokollektiv. Dadurch werden die Ergebnisse weniger aussagekräftig und schlechter vergleichbar zum Hochrisikokollektiv.

Der Verlust einiger Patienten im Rahmen der Datenanalyse sowie der kurze Beobachtungszeitraum erlauben nur einen bedingten Rückschluss auf die onkologische Sicherheit in der Niedrigrisikogruppe. Da allerdings keine Events beobachtet werden konnten, scheint auch in diesem Kollektiv kein Nachteil durch die Applikation von ACP®/PRP zu bestehen. Eine längere Beobachtungszeit ist hier allerdings sinnvoll und eine harte Abgrenzung des Niedrigrisikokollektivs durch Genexpressionsanalysen scheint ebenfalls sinnvoll.

5.2 Finanzielle Erwägungen

Um die Applikation von diesem Produkt einem breiten Spektrum an Patienten anbieten zu können, sollten nicht nur medizinische Gesichtspunkte eine Rolle spielen. Im Zuge des Wirtschaftlichkeitsgebotes ist es ebenfalls sinnvoll, eine Analyse der anfallenden Kosten durchzuführen. Der Kostenpunkt für ein Doppelspritzensystem liegt etwa bei 50 €. Dies ist zwar im Rahmen des Gesamt-DRGs ein zu vernachlässigender Kostenpunkt, allerdings sind auch die Daten zur Verbesserung der Wundheilung noch nicht als signifikant anzusehen. Entsprechend ist auch eine Morbiditätsreduktion durch eine Reduktion an Revisionsoperationen und Rehospitalisierungen etc. nicht eindeutig vorherzusagen. Es ist also davon auszugehen, dass hier gegebenenfalls eine erhöhte finanzielle Belastung in den Ablauf der Behandlung eingebracht wird, welcher nur bedingt einen Benefit für die Patienten verursacht. Aus onkologischer Sicht ist das Produkt zwar inert, aber eine gewisse finanzielle Toxizität besteht. Die Verbesserung des Krankheitsverlaufes mit einer Morbiditätsreduktion im Bereich der Port oder SNL Narbe bedarf noch weiterer Beobachtungen und Analyse.

5.3 Limitation

Diese Arbeit basiert auf zwei Vorarbeiten und der retrospektiven Analyse von zur Verfügung stehenden Patientendaten. Die daraus resultierende Heterogenität der Daten bezüglich Follow-Up Zeitraum und onkologischen Parametern ist die Hauptlimitation. Um letztlich Gewissheit zu erlangen, ob eine onkologische Sicherheit vorliegt, müssen diese Parameter verbessert werden. Zum einen ist die Nachbeobachtungszeit, welche deutlich verlängert werden sollte, extrem limitierend für die Auswertung des Niedrigrisikokollektives und zum anderen ist eine prospektive, verblindete randomisierte Studie mit einer geplanten langen Nachbeobachtungszeit sicherlich sinnvoll, um die Frage der verbesserten Wundheilung und der Sicherheit auf lange Sicht zu beantworten. Die Grundlagen, um eine prospektive Studie zu planen, sind nun durch diese Arbeit gegeben. Zudem können die bereits vorliegenden Daten im Zuge eines längeren Follow-Up erneut genutzt werden.

Darüber hinaus besteht ein Bias in der Auswahl des Patientenkollektivs, da die ACP® Applikation lediglich ein zusätzliches Angebot an die Patienten darstellt.

Eine weitere Limitation liegt in der Retrospektivität der Arbeit begründet. Die Datenerhebung beruht auf den Erkenntnissen der Nachsorgeintervalle. Außerhalb dieser Intervalle wurden die Patienten nicht kontaktiert. Somit könnten Patienten theoretisch das Brustzentrum gewechselt haben ohne dies mitzuteilen, sodass ein Lokalrezidiv in diesem Falle nicht mit in die Daten einginge.

5.4 Ausblick

Eine weitere Verlaufskontrolle im Sinne einer Intervallerhebung der Patientendaten kann auf Basis dieser Arbeit in einigen Jahren angestrebt werden. Im längeren Follow-Up von 45 Monaten im Hochrisikokollektiv konnten Events beobachtet werden. Entsprechend ist ein längeres Follow-Up im Niedrigrisikokollektiv ebenfalls anzustreben, um hier eine direkte Vergleichbarkeit zu etablieren. Des Weiteren ist eine Nachbeobachtungzeit von 5, 10 und 15 Jahren sicherlich sinnvoll, da es vermutlich aufgrund des Langzeit-Follow-Ups in beiden Kollektiven zu einer Zunahme von Events kommen wird. Dies wiederum würde möglicherweise das Erreichen einer Statistischen Signifikanz ermöglichen.

5.5. Fazit und Auswertung der Hypothese

Diese retrospektive Arbeit beobachtete die Daten von insgesamt 153 Niedrigrisiko- und 89 Hochrisiko-Brustkrebspatienten, welche zum Teil im Rahmen der SLN Entfernung bzw. Port Entfernung eine Applikation von ACP®/PRP erhielten. Das Ziel war die Bewertung der onkologischen Sicherheit beziehungsweise die Evaluation onkologischer Langzeitergebnisse unter Applikation von ACP®/PRP.

Die Hypothese:

Obgleich ein PRP Produkt Wachstumsfaktoren in erhöhter Konzentration enthält, ergibt sich kein negativer Einfluss auf das onkologische Outcome bei Brustkrebspatienten in einem Hoch- oder Niedrigrisikokollektiv unter Applikation von ACP/PRP®.

konnte mit den oben genannten Limitationen bestätigt werden.

Folgende Fragen wurden beantwortet.

- 1) *Für die Hochrisikogruppe (Chemotherapie und Portanlage): Gibt es einen Einfluss auf das Gesamtüberleben (overall survival, OS), Lokalrezidivrisiko (local recurrence free survival, LFS) und Fernrezidivrisiko (distant recurrence free survival, DFS) bei der Applikation von ACP®/PRP [12]?*

Es ergibt sich in allen Bereichen ein numerischer Vorteil für die ACP®/PRP Applikation. Dieser ist gering und nicht statistisch signifikant. Der Effekt kann

aktuell nicht erklärt werden und ist als deskriptiv zu werten. Ein Nachteil der ACP®/PRP Applikation ist nicht evident.

2) Für die Niedrigrisikogruppe (SNL, cN0): Gibt es einen Einfluss auf das Gesamtüberleben (overall survival, OS), Lokalrezidivrisiko (local recurrence free survival, LFS) und Fernrezidivrisiko (distant recurrence free survival, DFS) bei der Applikation von ACP®/PRP [11]?

Es ergibt sich in allen Bereichen kein Unterschied, da keine Events beobachtet werden konnten. Eine längere Nachbeobachtung ist notwendig. Ein Nachteil der ACP®/PRP Applikation ist nicht evident.

6. Literaturverzeichnis

1. Andia I, Latorre PM, Gomez MC, Burgos-Alonso N, Abate M, Maffulli N. Platelet-rich plasma in the conservative treatment of painful tendinopathy: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *British medical bulletin* 2014; **110**(1): 99-115.
2. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2009; **17**(10): 602-8.
3. Pas HI, Reurink G, Tol JL, Weir A, Winters M, Moen MH. Efficacy of rehabilitation (lengthening) exercises, platelet-rich plasma injections, and other conservative interventions in acute hamstring injuries: an updated systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine* 2015.
4. Shah M, Deshpande N, Bharwani A, Nadig P, Doshi V, Dave D. Effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2014; **18**(6): 698-704.
5. Wang L, Gu Z, Gao C. [Platelet-rich plasma for treating acute wounds: a meta-analysis]. *Zhonghua yi xue za zhi* 2014; **94**(28): 2169-74.
6. Zhang Q, Ge H, Zhou J, Cheng B. Are platelet-rich products necessary during the arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis. *PloS one* 2013; **8**(7): e69731.
7. Anitua E, De la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Experimental eye research* 2015.
8. Rayegani SM, Raeissadat SA, Taheri MS, et al. Does intra articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthopedic reviews* 2014; **6**(3): 5405.
9. Cervelli V, Bocchini I, Di Pasquali C, et al. P.R.L. platelet rich lipotransfert: our experience and current state of art in the combined use of fat and PRP. *BioMed research international* 2013; **2013**: 434191.
10. Emer J. Platelet-Rich Plasma (PRP): Current Applications in Dermatology. *Skin therapy letter* 2019; **24**(5): 1-6.
11. Sharara FI, Lelea LL, Rahman S, Klebanoff JS, Moawad GN. A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2021; **38**(5): 1003-12.
12. Eichler C, Baucks C, Uner J, et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Breast Cancer Patients: An Application Analysis of 163 Sentinel Lymph Node Biopsies. *BioMed research international* 2020; **2020**: 3432987.
13. Eichler C, Najafpour M, Sauerwald A, Puppe J, Warm M. Platelet-rich plasma in the treatment of subcutaneous venous access device scars: a head-to-head patient survey. *BioMed research international* 2015; **2015**: 630601.
14. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 1998; **85**(6): 638-46.

15. Kock HJ, Krause U, Pietsch M, Rasfeld S, Walz MK. [Implantable catheter systems. Experiences with 1000 patients with central venous ports]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1996; **121**(3): 47-51.
16. Giordano GF, Rivers SL, Chung GK, et al. Autologous platelet-rich plasma in cardiac surgery: effect on intraoperative and postoperative transfusion requirements. *The Annals of thoracic surgery* 1988; **46**(4): 416-9.
17. Patents GPUB-PUB-GPG.
18. Chan CW. Considerations regarding lipofilling in patients after breast cancer. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 2016; **69**(5): e103-4.
19. Cordeiro PG. Discussion: The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: a multicenter study--Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plastic and reconstructive surgery* 2011; **128**(2): 347-8.
20. Petit JY, Clough K, Sarfati I, Lohsiriwat V, de Lorenzi F, Rietjens M. Lipofilling in breast cancer patients: from surgical technique to oncologic point of view. *Plastic and reconstructive surgery* 2010; **126**(5): 262e-3e.
21. Wazir U, El Hage Chehade H, Headon H, Oteifa M, Kasem A, Mokbel K. Oncological Safety of Lipofilling in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis and Update on Clinical Practice. *Anticancer research* 2016; **36**(9): 4521-8.
22. Development ARa. In Vitro Comparison of Autologous Conditioned Plasma (ACP) to a Buffy Coat-Based Platelet-Rich Plasma (PRP) Product. *White Paper, Manufacturer* 2010.
23. Development ARa. Plasma-based Autologous Blood Systems: Arthrex ACP®, MTF Cascade®, and Orthovita®CellPaker®/Vitigel™. *White Paper, Manufacturer* 2014.
24. Lin MT, Wei KC, Wu CH. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injection in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diagnostics* 2020; **10**(4).
25. Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery* 2014; **7**(4): 189-97.
26. Tian J, Cheng LH, Cui X, Lei XX, Tang JB, Cheng B. Application of standardized platelet-rich plasma in elderly patients with complex wounds. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 2019; **27**(3): 268-76.
27. Eichler C, Uner J, Thangarajah F, et al. Platelet-rich plasma (PRP) in oncological patients: long-term oncological outcome analysis of the treatment of subcutaneous venous access device scars in 89 breast cancer patients. *Archives of gynecology and obstetrics* 2022.
28. 2021 AML. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.
29. 2022 SLS. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>.
30. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2022; **386**(6): 556-67.
31. Seligson JM, Patron AM, Berger MJ, Harvey RD, Seligson ND. Sacituzumab Govitecan-hziy: An Antibody-Drug Conjugate for the Treatment of Refractory, Metastatic, Triple-Negative Breast Cancer. *The Annals of pharmacotherapy* 2021; **55**(7): 921-31.

32. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2019; **380**(8): 741-51.
33. Barbieri A, Bimonte S, Loquercio G, et al. The effects of the use of platelet-rich plasma gel on local recurrence in an animal model of human fibrosarcoma. *Infectious agents and cancer* 2019; **14**: 21.
34. Luzo ACM, Favaro WJ, Seabra AB, Duran N. What is the potential use of platelet-rich-plasma (PRP) in cancer treatment? A mini review. *Heliyon* 2020; **6**(3): e03660.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Applikation von ACP®/PRP Plasma im Bereich des Portnarbe

Abbildung 2: Diese Abbildung zeigt die Stufen der ACP®/PRP Herstellung

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für das Auftreten eines Lokalrezidives (Hochrisikokollektiv)

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven für das Auftreten eines Fernrezidives (Hochrisikokollektiv)

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben (Hochrisikokollektiv)

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1a: Hochrisikokollektiv. Onkologische Gesichtspunkte der Kohorte 1
Port +/- ACP®/PRP (1/2)

Tabelle 1b: Hochrisikokollektiv. Onkologische Gesichtspunkte der Kohorte 1
Port +/- ACP®/PRP (2/2)

Tabelle 1a: Niedrigrisikokollektiv. Onkologische Gesichtspunkte der Kohorte 2
SNL +/- ACP®/PRP (1/2)

Tabelle 2a: Niedrigrisikokollektiv. Onkologische Gesichtspunkte der Kohorte 2
SNL +/- ACP®/PRP (2/2)

Tabelle 3: Niedrigrisikokollektiv SPSS Analyse 153 Fälle

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

1. Platelet-rich plasma in the treatment of subcutaneous venous access device scars: a head-to-head patient survey.

Eichler C, Najafpour M, Sauerwald A, Puppe J, Warm M. Biomed Res Int. 2015;2015:630601. doi: 10.1155/2015/630601. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25879032 Free PMC article.

2. Platelet-rich plasma (PRP) in oncological patients: long-term oncological outcome analysis of the treatment of subcutaneous venous access device scars in 89 breast cancer patients.

Eichler C, **Üner J**, Thangarajah F, Radosa J, Zinser M, Fischer LA, Puppe J, Warm M, Malter W, Lenz C. Arch Gynecol Obstet. 2022 Apr 4. doi: 10.1007/s00404-022-06416-4. Online ahead of print. PMID: 35377044

3. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Breast Cancer Patients: An Application Analysis of 163 Sentinel Lymph Node Biopsies.

Eichler C, Baucks C, **Üner J**, Pahmeyer C, Ratiu D, Gruettner B, Malter W, Warm M. Biomed Res Int. 2020 Oct 22;2020:3432987. doi: 10.1155/2020/3432987. eCollection 2020. PMID: 33145346

9. Lebenslauf:

Jens Üner

Vor dem Klosterhof 17
51503 Rösrath

Geb: 06.05.1970 in Celle

Med. Staatsexamen 1997, MHH Hannover

AIP in der Inneren Klinik des AKH Celle bis
30.06.1999

01.07.1999: Beginn der FA-Ausbildung zum Arzt
für Radiologische Diagnostik bei den Kliniken der
Stadt gGmbH Köln-Holweide

Seit 26.01.2005: Facharzt für diagnostische
Radiologie

Seit August 2005: Oberarzt bei den Kliniken der Stadt gGmbH

Seit 2008: Befugnis zur Weiterbildung für den FA Radiologie

Seit Juli 2012: Leitender Arzt der Radiologie des Standortes Köln-Holweide der
Kliniken der Stadt gGmbH

Seit Januar 2013: Fachkunde im Strahlenschutz

Juli 2013: Ermächtigung am Standort Holweide für den Bereich Stereotaxie der
Mamma und kurative Mammographie / Sonographie

Seit 2014: Dozententätigkeit am Institut für Aus- und Weiterbildung,
Schwerpunkt Nuklearmedizin

Regelmäßige Teilnahme an interdisziplinären Tumorkonferenzen

Falldemonstrationen, Chefarztvertretung

Tätigkeits- und Interessenschwerpunkte:

Mammadiagnostik und Intervention

Schnittbildgebung MRT und CT, CT-Intervention

Angestrebte Weiterbildung:

Nuklearmedizinische Weiterbildung bis zum FA für Nuklearmedizin

Rösrath, den 17.04.2022



A handwritten signature in black ink that reads "Jens Üner". The signature is written in a cursive style with a small mark above the 'e'.